
SUBPOPULAÇÕES LINFOCITARIAS DO LIQUIDO
CEFALORRAQUEANO NORMAL

I. PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA

*L. R. MACHADO **

O impacto dos conhecimentos sobre imunologia pura em neurociências, gradativo e por vezes fragmentário no início, ganhou, nos últimos anos, características de revisão e renovação conceitual relativa a diversas doenças do sistema nervoso. Essas características fundamentam a conceituação de uma nova sub-especialidade: a neuroimunologia.

Constitui objeto formal da neuroimunologia a análise da resposta imune no sistema nervoso. Trata-se, portanto, de modalidade de pesquisa clínica, visando a estudar e interpretar, do ponto de vista comportamental, os fenômenos relativos à patologia imune no sistema nervoso.

Uma vez conceituado o sistema líquido cefalorraqueano (LCR) como contingente ativo, interagindo do ponto de vista anatômico e funcional com o restante do sistema nervoso, fica estabelecida a validade da análise do LCR como marcador dos fenômenos imunes que ocorrem nos limites definidos pela barreira hêmato-encefálica.

A padronização de marcadores para grupos de linfócitos levou ao reconhecimento de contingentes linfocitários com graus diferentes de atividade e responsabilidade no desencadear, desenvolver e limitar os eventos constituintes do fenômeno da imunidade. Foram, assim, conceituadas populações, subpopulações e subclasses de linfócitos agrupadas segundo modalidades funcionais diversas.

A utilização dos sistemas de marcadores em neuroimunologia baseia-se na homologia existente entre os linfócitos do LCR e os do restante da economia. No entanto, essa utilização apresenta duas dificuldades principais. A primeira é relativa a problemas técnicos de padronização de valores normais, ligada, em grande parte, à escassez de elementos celulares disponíveis em condições de não-patologia. A segunda diz respeito ao grau de interferência do fenômeno

Trabalho (Dissertação de Mestrado: primeira parte) do Centro de Investigações em Neurologia da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * médico-assistente.

barreira hêmato-encefálica (BHE) na restrição e particularização da resposta imune no sistema nervoso (SN), impondo um mapeamento cuidadoso de concordâncias e discordâncias entre os dois sistemas delimitados por essa barreira.

Os estudos sobre contingentes linfocitários no LCR normal são escassos e sua legitimidade como expressão significativa de população normal é passível de restrições.

Baseando-se em causuística rigorosamente selecionada, o objetivo deste estudo é contribuir para estabelecer valores normais para as subpopulações linfocitárias B e T, bem como para os contingentes T-ativo e T-ávido do LCR.

DADOS DA LITERATURA

O maior contingente de células do LCR é constituído de linfócitos. Sua origem, segundo Oehmichen, é semelhante à dos linfócitos da corrente sanguínea⁶⁶. É difícil, no entanto, precisar a época de sua migração para o SNC, bem como os seus mecanismos de recirculação dentro e fora dos limites da BHE.

Os pequenos linfócitos são todos semelhantes morfológicamente. As pequenas diferenças visíveis à microscopia eletrônica são inconstantes e mal definidas¹⁰. No entanto, estes linfócitos são heterogêneos com relação à sua densidade, mobilidade eletroforética, tempo de vida, afinidade por órgãos ou sistemas, e resposta a substâncias mitogênicas^{3,5,25,65,73,75,79}.

Do ponto de vista funcional, há contingentes que desempenham papéis distintos, embora correlacionados, nos diversos tipos de resposta imune. Esta pode ser caracterizada por dois fatos principais: a produção ou liberação de anticorpos e a produção de imunidade celular, incluindo-se as reações imunes a vírus, a hipersensibilidade de tipo tardio e a rejeição de enxertos. Isto implica na existência de, pelo menos, duas subpopulações de linfócitos funcionalmente diferentes. A primeira apresenta uma imunoglobulina de superfície, facilmente detectável. Ela é precursora dos plasmócitos e tem um contingente de células de memória com potencialidade para produzir anticorpos. A segunda subpopulação necessita do timo para sua maturação; seus receptores de membrana, embora específicos, não podem ser identificados como imunoglobulinas de superfície^{42,52}. A presença destas duas subpopulações principais de linfócitos, timo-independentes (células B) e timo-dependentes (células T), é uma característica dos sistemas imunológicos a partir dos mamíferos inferiores^{6,39}.

A diversidade funcional é acrescida uma série de outras diferenças, não morfológicas, que permitem distinguir grupos de linfócitos. Algumas dessas diferenças permitem mesmo a caracterização de subpopulações celulares. Por isso são chamadas marcadores de linfócitos. Esses marcadores podem ser classificados segundo três critérios: presença de antígenos de superfície, desenvolvimento da resposta a substâncias mitogênicas e detecção de receptores de superfície¹³.

Os estudos sobre antígenos de superfície e sobre respostas a substâncias mitogênicas em linfócitos do LCR são escassos e não há padronização adequada

de controles^{28,29,56}. Os resultados são bastante divergentes quando analisada sua resposta no sangue e no LCR, mesmo em condições de patologia neurológica de fundo reconhecidamente imunológico, como na esclerose múltipla e na síndrome de Guillain-Barré^{34,55,64,80}. Assim, em grande parte devido ao baixo número de elementos celulares normalmente disponíveis para análise, torna-se difícil, no momento, o uso de outros marcadores que não os receptores de superfície, para linfócitos do LCR¹².

Receptores de Superfície em Linfócitos B — Foram demonstradas três categorias principais de receptores na superfície de linfócitos B: imunoglobulinas de membrana, receptores para complemento e receptores para a porção Fc da molécula de IgG.

As imunoglobulinas presentes na superfície de linfócitos são, na sua maioria, receptores aptos a reconhecer antígenos^{1,30,35}. Somente estes receptores podem ser considerados autênticos marcadores de linfócitos B, e podem ser demonstrados por imunofluorescência direta^{38,60}. No entanto, anticorpos livres da classe IgG podem ligar-se passivamente não só a linfócitos B mas também a células "killer", monócitos, e até a algumas células T, resultando reações falsamente positivas para linfócitos B⁸. É, portanto, necessário inviabilizar a IgG extrínseca como marcador, quer pelo tratamento dos preparados com enzimas proteolíticas, quer pela utilização da porção Fab ou (Fab')₂ da molécula de imunoglobulina, como anticorpo marcado na reação de imunofluorescência^{26,31,78}.

Linfócitos B apresentam na membrana receptores para a fração C₃ do complemento⁷². Podem ser reconhecidas duas classes de receptores¹⁹, uma para C_{3b} e outra para C_{3d}, dois produtos da degradação de C₃. Estes dois tipos de receptores ligam-se independentemente e interagem com regiões diferentes da molécula de C₃. Os mesmos receptores para C₃ são demonstráveis, também, em hemácias, granulócitos e monócitos.

Linfócitos B também apresentam receptores para a porção Fc da IgG. Estes receptores, distintos dos receptores para C₃, podem ser detectados por auto-radiografia ou por imunofluorescência, com imunocomplexos marcados³². No entanto, o método mais usado baseia-se na propriedade de formar rosáceas com hemácias de várias espécies animais, sensibilizadas com anticorpos da classe IgG, na ausência de complemento. Além de linfócitos B, linfócitos T ativados, monócitos e, sobretudo, células "killer" possuem receptores com alta afinidade pela porção Fc da IgG.

A quantificação de células B no LCR é bastante problemática, devido às dificuldades técnicas, tanto de execução como de interpretação de resultados, agravadas ainda em função da pobreza de elementos celulares encarregados de imunoprodução no SNC.

Os primeiros autores a determinar níveis de linfócitos B no LCR foram Sandberg-Wolheim e col.⁷¹, em 1975, estudando 5 pacientes com esclerose múltipla. Utilizando a porção Fab como conjugado para imunofluorescência direta, foi estimada a população de linfócitos B em 4,7% dos linfócitos do LCR.

Utilizando também o método de imunofluorescência direta, usando como conjugado anticorpos da classe IgG, Allen e col.², em 1976, determinaram os seguintes valores para linfócitos B em pacientes com esclerose múltipla: no início de surtos da doença, 9,2%; durante surtos, 7,0%; após, 13,4%.

Em 1978, Kam-Hansen e col.⁴⁸, mediante imunofluorescência direta em 40 pacientes, referem os seguintes valores para linfócitos B: 4,0% em pacientes com esclerose múltipla; 3,5% em pacientes com neurite óptica e 4,0% em pacientes com meningite por vírus da caxumba.

Também em 1978, Traugott⁷⁷ quantificou linfócitos B em 66 pacientes distribuídos em 7 grupos de patologias principais, utilizando o método de imunofluorescência direta através de conjugado da classe IgG, obtendo os seguintes resultados: em meningites purulentas, 17%; em neurite óptica, 22%; em esclerose múltipla, 21%; em "polineuropatias" 30% e, no último grupo, reunindo doenças neurológicas diversas, os resultados variaram de 9 a 52%, não tendo sido apresentados os valores médios.

Manconi e col.⁵⁹, em 1976, utilizando hemácias bovinas na presença de anticorpos e complemento, registraram valores percentuais de 2 ± 1 para linfócitos B no LCR de pacientes com doenças neuropsiquiátricas diversas. Em 1978, Manconi e col.⁵⁸, estudando um grupo de 25 pacientes apresentando o mesmo tipo de afecções, obtiveram valores percentuais de $1,9 \pm 1,4$ para linfócitos B no LCR. Em 1980, Manconi e col.⁵⁷, analisando 43 pacientes com alterações neuropsiquiátricas semelhantes às dos grupos anteriores, encontraram valores percentuais de 3 ± 3 para linfócitos B; paralelamente, um grupo de 29 pacientes com esclerose múltipla apresentava valores percentuais de 3 ± 3 para o contingente de linfócitos B no LCR.

Por outro lado, Moser e col.⁶¹, através de determinação de receptores para a porção Fc da IgG, apresentaram os valores percentuais de $16,2 \pm 1,5$ para linfócitos B no LCR, em pacientes caracterizados pelo autor como apresentando "lombalgia".

Marcadores de Linfócitos T — A capacidade de formar rosáceas espontaneamente com hemácias de carneiro é uma das propriedades de membrana que permite quantificar os linfócitos T no homem. Estas rosáceas não são antígeno-específicas e não são inibidas pela presença de anti-soros antiimunoglobulinas humanas. A sua formação é, por outro lado, bloqueada por anti-soros anticélulas T. Seu número diminui em situações de depressão do contingente T e aumenta em doenças com hipoatividade da subpopulação produtora de anticorpos 4,14,43,44,54,68.

A natureza do fenômeno não é ainda bem conhecida. Células inviáveis não formam rosáceas. Reagentes que interferem com a respiração celular, a glicólise e o movimento de microfilamentos inibem a formação de rosáceas. Ocorre o mesmo com drogas que aumentam os níveis intracelulares de AMP-cíclico.

Goasguen e Sabouraud³³, em 1974, foram os primeiros autores a publicar estudos sobre linfócitos T no LCR. Seus resultados, considerando pacientes antes de qualquer tratamento, variavam de 30%, em meningites agudas a vírus, até 100% em meningite tuberculosa. Os autores não detectaram células T em pacientes com esclerose múltipla.

Em 1975, Sandberg-Wolheim e col.⁷¹, utilizando maior rigor metodológico, conseguiram resultados mais consistentes. Foram estudados 5 pacientes com esclerose múltipla, com pleocitose de pelo menos 30 células por mm³ no LCR em todos os casos. Seus resultados médios foram de 74,2% para linfócitos T no LCR.

Allen e col.², em 1976, estudaram subpopulações de linfócitos T no LCR em pacientes com esclerose múltipla. Os valores médios encontrados foram: para pacientes no início de surtos da doença 65,4%; para pacientes durante surtos 28,6%; para pacientes após surtos 54,9%.

O primeiro estudo sobre a subpopulação de linfócitos T no LCR, que inclui um grupo de 15 pacientes com lombalgia como controle, foi publicado em 1976, por Moser e col.⁶¹. Pacientes com processos infecciosos (a vírus e bacterianos) e desmielinizantes (esclerose múltipla, polirradiculoneurite e doença de Schilder) foram estudados paralelamente. Os resultados percentuais (média e desvio padrão) para a população controle foram $72,9 \pm 2,1$. No grupo patológico, o pequeno número de pacientes para cada doença e a grande dispersão de resultados tornaram proibitiva a análise estatística.

Traugott⁷⁷, em 1978, analisou o contingente de linfócitos T em 56 pacientes divididos em 7 grupos, segundo o tipo de patologia do sistema nervoso. Os valores obtidos foram: em meningites purulentas 72%; em mielites 69%; em meningites não purulentas 79%; em neurite óptica 69%; em esclerose múltipla 76%; em "polineuropatias" 61%; num grupo de doenças neurológicas diversas, os resultados variaram entre 6% e 83%, não tendo sido apresentados os valores médios.

Manconi e col.⁵⁹, em 1976, analisando amostras de LCR normal em pacientes com doenças neuropsiquiátricas diversas, obtiveram um resultado percentual de 93 ± 2 para linfócitos T no LCR. Dois anos depois, Manconi e col.⁵⁸, estudando um grupo de 25 pacientes com características semelhantes registram os seguintes percentuais para células T no LCR: $94,7 \pm 3,7$. Em 1980, novamente Manconi e col.⁵⁷ publicaram resultados referentes a 43 pacientes considerados como grupo controle, com as características diagnósticas semelhantes às dos estudos anteriores, e 29 pacientes com esclerose múltipla. No primeiro grupo (controle) foram encontrados, $93 \pm 7\%$, de linfócitos T no LCR e no grupo com esclerose múltipla, $86 \pm 17\%$.

Naess⁶², em 1976, procedeu à determinação de linfócitos T no LCR em 22 pacientes divididos em 2 grupos: o primeiro, com 6 pacientes com doenças do sistema nervoso sem repercussão no LCR, considerado grupo controle; no segundo, 16 pacientes com alterações no exame do LCR, secundárias a diversas patologias, 4 deles apresentando esclerose múltipla. No grupo controle, os

resultados variaram entre 46 e 83%, enquanto nos pacientes com esclerose múltipla os valores se aproximaram de 100%. Nos demais pacientes os resultados foram muito dispersos, variando desde 5% até 89%. Em 1978, Naess e col.⁶³ estudaram um grupo de 7 pacientes com esclerose múltipla em atividade, comparando-a a um grupo controle de 8 pacientes com quadro clínico de seqüelas leves de trauma de crânio e doenças neuropsiquiátricas menores, com exame do LCR normal. Os valores percentuais para linfócitos T no grupo de pacientes com esclerose múltipla foram $94,0 \pm 0,7$, enquanto no grupo controle foram $71,3 \pm 4,4$.

Kam-Hansen e col.⁴⁸, em 1978, e Kam-Hansen⁴⁷, em 1980, estudaram 18 pacientes com esclerose múltipla, 5 com neurite óptica, e 17 com meningite por vírus da caxumba, este último considerado como grupo de referência. Todos os pacientes apresentavam pleocitose no LCR. Os valores percentuais médios obtidos foram: 88,0 para o grupo com esclerose múltipla; 79,9 para o grupo com neurite óptica e 81,0 para o grupo de referência.

Czlonkowska e col.¹⁵, em 1980, publicaram resultados referentes à determinação de linfócitos T no LCR em três grupos de pacientes: no primeiro, foram estudados 20 pacientes com esclerose múltipla; no segundo, 16 pacientes com vários tipos de doenças do sistema nervoso; no terceiro, 15 pacientes com psicopatias e psicoses reativas, com exame neurológico normal, e que foram tomados como grupo controle. Os valores percentuais obtidos foram: para o primeiro grupo, $73,68 \pm 3,22$ nos pacientes durante o surto da doença, e $68,90 \pm 3,80$ na fase de remissão; para o segundo, $68,96 \pm 3,38$; para o terceiro, $68,69 \pm 2,63$.

Frydén e col.²⁷, em 1980, estudaram linfócitos T no LCR de 36 pacientes com meningite asséptica, divididos em 3 grupos de acordo com o tempo de evolução da doença: 14 pacientes com até 4 dias de evolução; 12 pacientes com tempo de doença variando entre 5 e 10 dias; 10 pacientes com mais de 20 dias de evolução. Os resultados mostraram, respectivamente, os seguintes valores: 82,0%; 85,0%; e 87,0%.

Subclasses de Linfócitos T — Os linfócitos T podem ser subdivididos em diversas subclasses. Serão consideradas aqui apenas as mais importantes do ponto de vista funcional^{73,76}.

As células T podem ser do tipo regulador ou do tipo efetor. As do tipo regulador incluem os contingentes "helper" e "suppressor". As do tipo efetor incluem as células T citotóxicas específicas⁷⁰. Subclasses T têm sido identificadas através de receptores de membrana capazes de se ligar à porção Fc da IgM (Tm) ou à porção Fc da IgG (Tg)⁴⁰. As primeiras são células T "helper"; as segundas, células T "suppressor"²³.

A quantificação das subpopulações Tm e Tg no LCR é ainda precária e os resultados variam muito de escola para escola. Manconi e col., em 1978 e 1980, baseados na formação de rosáceas com hemácias bovinas, em presença de anticorpo do tipo IgG especificamente dirigido contra hemácias de boi, em

suspensões purificadas de células T, estabeleceram o predomínio da subclasse Tg e, portanto do contingente "supressor", que constitui 87% da subpopulação T^{57,58}. Por outro lado, Czlonkowska e col., em 1980, caracterizaram a subpopulação Tg no LCR utilizando, para formação de rosáceas, hemácias humanas do grupo ccDDEE, na presença de anticorpos anti-cD¹⁵. Os resultados que registraram são opostos aos referidos por Manconi, com as subclasses Tg representando apenas 16,6% da subpopulação T.

Uma subpopulação de linfócitos T apresenta, na superfície celular, receptores com alta afinidade e especificidade para glicocorticóides, especialmente a dexametasona. Este contingente, corticóide-sensível, parece aproximar-se da subclasse Tm, quanto ao tipo de marcadores de membrana e propriedades funcionais, embora estes receptores possam ser encontrados também em outras subpopulações T e em linfócitos B^{16,50}.

Utilizando-se hétero-anti-soros específicos podem ser reconhecidas, ainda, outras duas subpopulações de linfócitos T: TH₂⁺ e TH₂⁻. O primeiro contingente inclui células maduras do tipo "supressor" e, também, parte da subpopulação citotóxica. O segundo contingente inclui células "helper". Não há estudos quantificando estas subclasses no LCR⁴⁷.

Wybran e Fudenberg, em 1973, introduziram o conceito de células T ativas⁸². Constituem uma subpopulação de linfócitos T com alta afinidade por hemácias de carneiro, isto é, células que continuam formando rosáceas em condições subótimas (incubação a 37°C por uma hora)^{17,37,81,82}. A função real da população T ativa é desconhecida. No sangue periférico, seu contingente se comporta paralelamente à imunocompetência mediada por células. É descrito aumento do número de células T ativas, paralelo ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade tardia no teste do PPD^{21,22}. Os estudos que tentam correlacionar a população T ativa com as outras subclasses de linfócitos são escassos e, muitas vezes, contraditórios²⁴. Além disso, em afecções do SNC, o comportamento deste contingente no sangue periférico e no LCR é totalmente diferente quando analisados os dois sistemas em conjunto.⁵¹ No entanto, esta subpopulação parece ser um poderoso sinalizador de atividade imunológica local no SNC⁶⁷.

Kam-Hansen⁴⁶, em 1979, procedeu à determinação de linfócitos T-ativos (T-A) no LCR em 18 pacientes com vários tipos de patologia do sistema nervoso, considerados como grupo controle, e em 28 pacientes com esclerose múltipla. Os valores obtidos foram: para o grupo controle, 81,1%; para o grupo de pacientes com esclerose múltipla, 19,3%. Em 1980, Kam-Hansen⁴⁷, e Kam-Hansen e col.⁴⁹ estudaram: 22 pacientes com diversas afecções do sistema nervoso tomados como grupo de referência; 16 pacientes com neurite óptica; 32 pacientes com esclerose múltipla. Os resultados referentes a linfócitos T-ativos no LCR foram: para o grupo de referência 52,0%; para o grupo com neurite óptica, 10,5% e para o grupo com esclerose múltipla 8,5%.

Frydén e col.²⁷, em 1980, estudaram linfócitos T-ativos no LCR de 36 pacientes com meningite asséptica, tendo registrado os seguintes resultados:

58% em pacientes com até 4 dias de evolução; 64% em pacientes com período de doença de 5 a 10 dias; 52% em pacientes com mais de 20 dias de evolução.

El-Naggar e col.²⁰, em 1981, obtiveram, em pacientes com meningite tuberculosa, os valores percentuais de $45,6\% \pm 3,86$.

Analisando o fenômeno da afinidade de linfócitos T por hemácias de carneiro, quantitativamente, alguns autores distinguem duas subpopulações, que poderiam desempenhar funções diferentes na resposta imune: a subpopulação T-ávida, que apresenta 10 ou mais hemácias de carneiro agregadas a cada linfócito, e uma subpopulação não T-ávida, com menos de 10 hemácias por linfócito. Kam-Hansen, em 1980, registrou diminuição significativa de subpopulações T-ávidas em pacientes com esclerose múltipla e neurite óptica, quando comparadas a pacientes com outras doenças do sistema nervoso⁴⁷.

Linfócitos Nulos — Da resposta imune participam também outras subpopulações celulares, consideradas conjuntamente sob a designação de linfócitos nulos, por não apresentarem características funcionais e de membrana compatíveis ao conjunto de marcadores para linfócitos B ou T^{5,6,39,68}. Deste contingente, destacam-se duas subpopulações principais: as células citotóxicas com anticorpo-mediação ou "killer" (K); as células citotóxicas naturais ou "killer" naturais (NK).

As células K foram sucessivamente classificadas como linfócitos B, devido ao envolvimento de anticorpos na sua atividade funcional; como macrófagos, por sua atividade lítica; como linfócitos T imaturos, eventualmente precursores do contingente citotóxico específico. No entanto, essas células são incapazes de produzir anticorpos e não apresentam imunoglobulinas nem complemento como receptores de membrana. Não desenvolvem fenômenos de aderência ou fagocitose, nem apresentam especificidade para subclasses de IgG na ativação de receptores Fc da membrana. Em meios de cultura apropriados não houve aparecimento de formas T maduras, como também falharam as tentativas de demonstrar sua participação na fase efetora em reações de hipersensibilidade tardia⁴⁵.

Essas células são caracterizadas por apresentarem receptores de membrana com alta afinidade pela porção Fc das quatro subclasses de IgG⁷⁴. No conjunto da resposta imune as células K desempenham papel de efector citotóxico, que só se desenvolve na presença de anticorpos específicos contra antígenos ligados à membrana de células-alvo. Estes anticorpos podem ligar-se à célula K, formando um complexo citotóxico dotado de grande capacidade lítica, ou, ao contrário, podem ligar-se primeiramente à célula-alvo, sensibilizando-a para o ataque por parte de células K. Parece haver correlação entre o nível de anticorpos disponíveis e a ativação de um ou outro modelo funcional, ou de ambos⁴¹.

Não há ainda elementos seguros que permitam estabelecer a natureza e a função das células K. Parecem, no entanto, desempenhar papel efector em

doenças autoimunes e linfoproliferativas, nomeadamente na encefalite alérgica experimental e na panencefalite esclerosante subaguda, participando na fase precoce da lise de mielina durante o fenómeno de desmielinização 7,9,11,53,69.

As células NK participam naturalmente do sistema linfocitário, em diversas espécies animais e no homem, podendo constituir 1 a 2% do contingente linfocitário. São linfócitos grandes, granulares, ocupando posição intermediária entre células T e B no que diz respeito à densidade e à mobilidade eletroforética.

Estas células aparecem previamente a qualquer sensibilização, apresentando baixa atividade basal em condições normais. Na presença de células tumorais ou não tumorais susceptíveis, e de antígenos virais, bacterianos e parasitários, bem como de células alogênicas, sua atividade aumenta drasticamente. O mediador mais importante, condicionando diretamente este recrutamento e proliferação NK, é o interferon, que é liberado por macrófagos previamente ativados pelo antígeno 18,74.

Alguns autores admitem que as células NK detectam, nas células-alvo, antígenos protéicos determinados quer por produtos de interação de proteínas da membrana celular com vírus e agentes mutagênicos, quer por alterações na conformação espacial de proteínas de superfície celular. Outros autores admitem a possibilidade de determinados gangliosídeos da parede de célula desempenharem papel antigênico, sobretudo na fase de crescimento do organismo, na senectude e em situações de instabilidade imunológica 6.

A interação NK e célula-alvo parece estar condicionada também a algumas propriedades físico-químicas, como a carga livre de superfície e a presença de radicais hidrófobos na parede da célula susceptível 18.

A citotoxicidade de células NK parece ser exercida preferencialmente contra células que não apresentem na membrana produtos dos genes de histocompatibilidade, estando estas células empenhadas, possivelmente, numa função complementar à das células citotóxicas específicas da subpopulação de linfócitos T 36.

O maior grau de diferenciação celular parece ser um fator limitante à ação citotóxica NK. É possível, por isso, que estas células estejam envolvidas na resistência do hospedeiro a neoplasias. Desempenhariam também função reguladora na maturação normal de linfócitos e outros tipos celulares, além de constituírem a parte efetora da primeira linha de defesa, juntamente com os macrófagos e seus produtos de ativação 39.

RESUMO

São revistos os dados principais da literatura referentes ao perfil linfocitário no líquido cefalorraqueano. É dada atenção particular àqueles que dizem respeito às subpopulações T e B e aos contingentes T efetivamente mobilizados na produção e regulação da resposta imune no sistema nervoso central.

SUMMARY

Lymphocyte subpopulations in the cerebrospinal fluid: I — Literature.

Data concerning the characterization of lymphocytes in the cerebrospinal fluid are reviewed, markedly those on T and B subpopulations. Special attention is given to T-lymphocyte subpopulations actually related to the immune response and to the immune regulation within the central nervous system.

REFERENCIAS

1. AISENBERG, A. C. & BLOCH, K. J. — Immunoglobulins on the surface of neoplastic lymphocytes. *New Engl. J. Med.* 287:272, 1972.
2. ALLEN, J. C.; SHEREMATA, W.; COSGROVE, J. B. R.; OSTERLAND, K. & SHEA, M. — Cerebrospinal fluid T and B lymphocyte kinetics related to exacerbations of multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 26:579, 1976.
3. ANDERSSON, L. C.; NORDLING, S. & HÄYRY, P. — Fractionation of mouse T and B lymphocytes by preparative cell electrophoresis. *Cell. Immunol.* 8:235, 1973.
4. BACH, J. F. — Evaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. *Transplant. Rev.* 16:196, 1973.
5. BACH, J. F. — B and T lymphocytes. *In* Bach, J. F., ed. — *Immunology*. John Wiley & Sons, New York, 1978, pg. 57-91.
6. BACH, J. F. & REYES, F. — Lymphoid cells. *In* Bach, J. F., ed. — *Immunology*. John Wiley & Sons, New York, 1978, pg. 37-56.
7. BROSNAN, C. F.; STONER, G. L.; BLOOM, B. R. & WISNIEWSKI, H. M. — Studies on demyelination by activated lymphocytes in the rabbit eye: Antibody-dependent cell-mediated demyelination. *J. Immunol.* 118:2103, 1977.
8. BROUET, J. C. & PRIEUR, A. M. — Membrane markers on chronic lymphocytic leukemia with rosette due to anti-sheep erythrocytes antibody activity of the membrane bound IgM and a T cell leukemia with surface Ig. *Clin. Immunol. Immunopath.* 2:481, 1974.
9. CASPARY, E. A. & FIELD, E. J. — Lymphocyte sensitization to basic protein of brain in multiple sclerosis and other neurological diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 37:701, 1974.
10. CATOVSKY, D. & ENNO, A. — Morphological and cytochemical identification of lymphoid cells. *Lymphology* 10:77, 1977.
11. CATOVSKY, D.; PAPAMICHAIL, M.; OKOS, A.; MILIANI, E. & HOLBOROW, E. J. — Formation of mouse red cell rosettes by «hairy» cells. *Biomedicine* 23:81, 1975.
12. COOK, J. D. & BROOKS, B. R. — Lymphocyte subpopulations in human cerebrospinal fluid. *In* Wood, J. H., ed. — *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid-1*. Plenum Press, New York, 1980, pg. 507-523.
13. COOMBS, R. R. A.; FEINSTEIN, A. & WILSON, A. B. — Immunoglobulin determinants on the surface of human lymphocytes. *Lancet* 2:1157, 1969.
14. COOMBS, R. R. A.; GURNER, B. W.; WILSON, A. B.; HOLM, G. & LINDGREN, B. — Rosette-formation between human lymphocytes and sheep red cells not involving immunoglobulin receptors. *Int. Arch. Allergy* 39:658, 1970.
15. CZLONKOWSKA, A.; PÓLTORAK, M.; CENDROWSKI, W. & KORLAK, J. — Lymphocyte subpopulations in the cerebrospinal fluid and peripheral blood in multiple sclerosis. *Acta. neurol. scand.* 62:55, 1980.
16. DISTELHORST, C. W. & BENUTTO, B. M. — Glucocorticoid receptor content of T lymphocytes: evidence for heterogeneity. *J. Immunol.* 126:1630, 1981.
17. DJEU, J.; PAYNE, S.; ALFORD, C.; HEIM, W.; POMEROY, T.; COHEN, M.; OLDHAM, R. & HERBERMAN, R. B. — Detection of decreased proportion of lymphocytes forming rosettes with sheep erythrocytes at 29°C in the blood of cancer patients. *Clin. Immunol. Immunopath.* 8:405, 1977.

18. DJEU, J. Y.; HEINBAUGH, J. A.; HOLDEN, H. T. & HERBERMAN, R. B. — Role of macrophages in the augmentation of mouse natural killer cell activity by poly I:C and interferon. *J. Immunol.* 122:182, 1979.
19. EDEN, A.; MILLER, G. W. & NUSSENZWEIG, V. — Human lymphocytes bear membrane receptors for C_b and C_d. *J. clin. Invest.* 52:3239, 1973.
20. EL-NAGGAR, A. & HIGASHI, G. I. — Tuberculous meningitis: E-rosette-forming T lymphocytes in cerebrospinal fluid. *Neurology (New York)* 31:610, 1981.
21. FELSBURG, P. J. & EDELMAN, R. — The active E-rosette test: a sensitive in vitro correlate for human delayed-type hypersensitivity. *J. Immunol.* 118:62, 1977.
22. FELSBURG, P. J.; EDELMAN, R. & GILMAN, R. H. — The active E-rosette test. Correlation with delayed cutaneous hypersensitivity. *J. Immunol.* 116:1110, 1976.
23. FERRARINI, M.; MCRETTA, L.; ABRILE, R. & DURANTE, M. L. — Receptors for IgG molecules on human lymphocytes forming spontaneous rosettes with sheep red cells. *Eur. J. Immunol.* 5:70, 1975.
24. FLOREY, M. J. & PEETOOM, F. — Modified E-rosette test for detection of total and active rosette-forming lymphocytes. *J. Immunol. Methods* 13:201, 1976.
25. FORD, W. L. — Lymphocyte migration and immune responses. *Prog. Allergy* 19:1-59, 1975.
26. FORD, W. L. — The preparation and labelling of lymphocytes. *In* Weir, D. M., ed. — *Handbook of Experimental Immunology*, ed. 3. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1978, pg. 23.1-23.22.
27. FRYDÉN, A.; KAM-HANSEN, S.; MALLER, R. & LINK, H. — Active and total T cells in blood and cerebrospinal fluid during the course of aseptic meningitis. *Acta neurol. scand.* 61:306, 1980.
28. FRYDÉN, A. & LINK, H. — Mitogen stimulation of cerebrospinal fluid lymphocytes in aseptic meningitis. *Acta neurol. scand.* 57:8, 1978.
29. FRYDÉN, A.; LINK, H. & MÖLLER, E. — Demonstration of cerebrospinal fluid lymphocytes sensitized against virus antigens of mumps meningitis. *Acta neurol. scand.* 57:396, 1978.
30. FROLAND, S. S.; NATVIG, J. B. & MICHAELSEN, T. E. — Binding of aggregated IgG by human B lymphocytes independent of Fc receptors. *Scand. J. Immunol.* 3:375, 1974.
31. GALTON, J. & IVANYI, J. — An immunofluorescent technique for the detection of lymphocyte alloantigens. *J. Immunol. Methods* 17:57, 1977.
32. GHETIE, V.; MEDESAN, C. & SJÖQUIST, J. — A method for the detection and quantitation of Fc receptor sites on cells. *Scand. J. Immunol.* 5:1199, 1976.
33. GOASGUEN, J. & SABOURAUD, O. — Rosettes mouton sur lymphocytes de liquide céphalorachidien. *Nouv. Presse méd.* 35:2266, 1974.
34. GOUST, J. M.; CHENAIS, F.; CARNES, J. E.; HAMES, C. G.; FUDENBERG, H. H. & HOGAN, E. L. — Abnormal T cell subpopulations and circulating immune complexes in the Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 28:421, 1978.
35. GREAVES, M. F. & BROWN, G. — A human B lymphocytes specific antigen. *Nature (London)* 246:116, 1973.
36. HERBERMAN, R. R.; ORTALDO, J. R. & BONNARD, G. D. — Augmentation by interferon of human natural and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Nature (London)* 277:221, 1979.
37. HOKLAND, P. & HERON, I. — Functional characterization in vitro of two human T-cell subpopulations with different affinities to sheep erythrocytes. *Scand. J. Immunol.* 9:333, 1979.
38. HOLBOROW, E. J. & PAPAMICHAIL, M. — Observation on lymphocytes bearing surface immunoglobulin in health and in disease. *Int. Arch. Allergy* 45:210, 1973.
39. HOLBOROW, E. J. & REEVES, W. G. — The lymphoid system. *In* Holborow, E. J. & Reeves, W. G., eds. — *Immunology in Medicine*. Academic Press, London; Grune & Stratton, New York, 1977, pg. 27-48.
40. HUDDLESTONE, J. R. & OLDSTONE, M. B. A. — T suppressor (T_G) lymphocytes fluctuate in parallel with changes in the clinical course of patients with multiple sclerosis. *J. Immunol.* 123:1615, 1979.

41. IMIR, T.; SAKSELA, E. & MÄKELÄ, O. — Two types of antibody dependent cell-mediated cytotoxicity arming and sensitization. *J. Immunol.* 117:1938, 1976.
42. JANEWAY Jr., C. A.; WIGZELL, H. & BINZ, H. — Two different Vh gene products make up the T-cell receptors. *Scand. J. Immunol.* 5:993, 1976.
43. JONDAL, M.; HOLM, G. & WIGZELL, H. — Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. exp. Med.* 136:207, 1972.
44. JONDAL, M.; WIGZELL, H. & AIUTI, F. — Human lymphocyte subpopulations: classification according to surface markers and/or functional characteristics. *Transplant. Rev.* 16:163, 1973.
45. KAFT, D. — Characteristics and clinical importance of killer (K)-cells. *British J. Derm.* 95:449, 1976.
46. KAM-HANSEN, S. — Reduced number of active T cells in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 29:897-899, 1979.
47. KAM-HANSEN, S. — Distribution and function of lymphocytes from the cerebrospinal fluid and blood in patients with multiple sclerosis. *Acta neurol. scand.* 62 (suppl. 75):1-81, 1980.
48. KAM-HANSEN, S.; FRYDÉN, A. & LINK, H. — B and T lymphocytes in cerebrospinal fluid and blood in multiple sclerosis, optic neuritis and mumps meningitis. *Acta neurol. scand.* 58:95, 1978.
49. KAM-HANSEN, S.; ROSTROM, B. & LINK, H. — Active T cells and humoral immune variables in blood and cerebrospinal fluid in patients after acute unilateral idiopathic optic neuritis. *Acta neurol. scand.* 61:298, 1980.
50. KASCHKA, W. P. & HILGERS, R. — Blood lymphocyte subpopulation show characteristic changes during ACTH therapy in acute exacerbations of multiple sclerosis. *Acta neurol. scand.* 61:275, 1980.
51. KATELEY, J. R. & BAZZELL, S. J. — Immunological dysfunctions in multiple sclerosis. Diminution of «active» thymus-derived lymphocytes and presence of immunomodulating serum factors. *Clin. exp. Immunol.* 35:218, 1979.
52. KERSEY, J. H. & GAJL-PECZALSKA, K. J. — T and B lymphocytes in humans: a review. *Amer. J. Path.* 81:446, 1975.
53. KRETH, H. W. & WIEGAND, G. — Cell-mediated cytotoxicity against measles virus in SSPE. *J. Immunol.* 118:296, 1977.
54. LISAK, R. P.; LEVINSON, A. I.; ZWEIMAN, B. & ABDOU, N. I. — T and B lymphocytes in multiple sclerosis. *Clin. exp. Immunol.* 22:30, 1975.
55. LISAK, R. P.; ZWEIMAN, B.; WATERS, D.; KOPROWSKI, H. & PLEASURE, D. E. — Cell-mediated immunity to measles, myelin basic protein, and central nervous system extract in multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 28:798, 1978.
56. LISAK, R. P.; ZWEIMAN, B. & WHITAKER, J. N. — Spinal fluid basic protein immunoreactive material and spinal fluid lymphocyte reactivity to basic protein. *Neurology (New York)* 31:180, 1981.
57. MANCONI, P. E.; MARROSU, M. G.; CIANCHETTI, C.; ENNAS, M. G.; MANGONI, A. & ZACCHEO, D. — Lymphocyte subpopulations in cerebrospinal fluid and peripheral blood in multiple sclerosis. *Acta neurol. scand.* 62:165, 1980.
58. MANCONI, P. E.; ZACCHEO, D.; BUGIANI, O.; FADDA, M. F.; CADONI, A.; MARROSU, M. G.; CIANCHETTI, C. & GRIFONI, V. — Surface markers on lymphocytes from human cerebrospinal fluid. Predominance of T lymphocytes bearing receptor for the Fc segment of IgG. *Eur. Neurol.* 17:87, 1978.
59. MANCONI, P. E.; ZACCHEO, D.; BUGIANI, O.; FADDA, M. F.; GRIFONI, J.; MANTOVANI, G.; GIACCO, G. S. & TOGNELLA, S. — T and B lymphocytes in normal cerebrospinal fluid. *New Engl. J. Med.* 294:49, 1976.
60. MARCHALONIS, J. J. & CONE, R. E. — Biochemical and biological characteristics of lymphocytes surface immunoglobulin. *Transplant. Rev.* 14:3-49, 1973.
61. MOSER, R. P.; ROBINSON, J. A. & PROSTKO, E. R. — Lymphocyte subpopulations in human cerebrospinal fluid. *Neurology (Minneapolis)* 26:726, 1976.
62. NAESS, A. — Demonstration of T lymphocytes in cerebrospinal fluid. *Scand. J. Immunol.* 5:165, 1976.

63. NAESS, A. & NYLAND, H. — Multiple sclerosis: T lymphocytes in cerebrospinal fluid and blood. *Eur. Neurol.* 17:61, 1978.
64. NILSSON, O. & THELIN, C. — Cellular immunity to encephalitogenic protein in multiple sclerosis: correlations with other laboratory characteristics at different disease courses. *Eur. Neurol.* 16:247, 1977.
65. NORONHA, A. B. C.; RICHMAN, D. P. & ARNASON, B. G. W. — Detection of in vivo stimulated cerebrospinal fluid lymphocytes by flow cytometry in patients with multiple sclerosis. *New Engl. J. Med.* 303:713, 1980.
66. OEHMICHEN, M. — Cerebrospinal fluid Cytology. Saunders Philadelphia, 1976.
67. OFFNER, H.; RASTOGI, S. C.; KONAT, G. & CLAUSEN, J. — The enhancing effect of multiple sclerosis brain homogenates on the active E-rosette forming lymphocytes. *J. Neurol.* 218:245, 1978.
68. PAPAMICHAIL, M. & HOLBOROW, E. J. — Lymphocyte subpopulations in health and disease. In Holborow, E. J. & Reeves, W. G. — eds. — *Immunology in Medicine*. Grune & Stratton, New York, 1977, pg. 49-82.
69. REDDY, M. M. & GOH, K. O. — B and T lymphocytes in man. B, T, and «null» lymphocytes in multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 26:997, 1976.
70. REINISCH, C. L. & SCHLOSSMAN, S. F. — Potentiation of cytotoxic T-cell function by virus. *J. nat. Cancer Inst.* 57:1277, 1976.
71. SANDBERG-WOLLHEIM, M. & TURESSON, I. — Lymphocyte subpopulations in the cerebrospinal fluid and peripheral blood in patients with multiple sclerosis. *Scand. J. Immunol.* 48:831, 1975.
72. SHEVACH, E. M.; JAFFE, E. S. & GREEN, I. — Receptors for complement and immunoglobulin on human and animal lymphoid cells. *Transplant. Rev.* 16:3-28, 1973.
73. SHORTMAN, K.; BOEHMER, H.; LIPP, J. & HOPPER, K. — Subpopulations of T-Lymphocytes: physical separation, functional specialisation and differentiation pathways of sub-sets of thymocytes and thymus-dependent peripheral lymphocytes. *Transplant. Rev.* 25:163-210, 1975.
74. SIMCHOWITZ, L. & SCHUR, P. H. — Antibody-dependent lymphocyte-mediated cytotoxicity. The nature of the effector cell and characterization of its Fc receptor. *Scand. J. Immunol.* 5:759, 1976.
75. STEIN, G.; FLAD, H. D.; PABST, R. & TREPEL, F. — Separation of human lymphocytes by free-flow electrophoresis. *Biomedicine* 19:388, 1973.
76. STRELKAUSKAS, A. J.; SCHAUF, V.; WILSON, B. S.; CHESS, L. & SCHLOSSMAN, S. F. — Isolation and characterization of naturally occurring subclasses of human peripheral blood T cells with regulatory functions. *J. Immunol.* 120:1278, 1978.
77. TRAUGOTT, U. — T and B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of various neurological diseases. *J. Neurol.* 219:1854, 1978.
78. UNANUE, E. R. & KARNOVSKY, M. J. — Redistribution and fate of Ig complexes on surface of B lymphocytes: functional implications and mechanisms. *Transplant. Rev.* 14:184, 1973.
79. VASSAR, P. S.; LEVY, E. M. & BROOKS, D. E. — Studies on the electrophoretic separability of B and T human lymphocytes. *Cell. Immunol.* 21:257, 1976.
80. WEINER, H. L. & SCHOCKET, A. L. — Lymphocytes in multiple sclerosis: correlation with CSF immunoglobulins and cold-reactive lymphocytotoxic antibodies. *Neurology (Minneapolis)* 29:1504, 1979.
81. WOODY, J. N. & SELL, K. W. — Characteristics of the «active rosette test». *J. immunol: methods* 8:331, 1975.
82. WYBRAN, J. & FUNDENBERG, H. H. — Thymus-derived rosette-forming cells in various human disease states: cancer, lymphoma, bacterial and viral infections, and other diseases. *J. clin. Invest.* 52:1026, 1973.